

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 6 日 (06.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/092349 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/785, 31/74, 31/787, 45/00, A61P 3/06, 3/10, 5/50, 9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005472

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 25 日 (25.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-091508 2004 年 3 月 26 日 (26.03.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 一夫 (SUZUKI, Kazuo) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 中島 成和 (NAKAJIMA, Shigekazu) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 杉本 佳奈美 (SUGIMOTO, Kanami) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INSULIN RESISTANCE IMPROVING AGENT

(54) 発明の名称: インスリン抵抗性改善剤

(57) Abstract: A medical agent capable of exhibiting an insulin resistance improving activity without being influenced by a diet or sugar absorption through the gastrointestinal tract, which medical agent comprises a pharmacologically acceptable anion exchange resin as an active ingredient.

(57) 要約: 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とし、食事量や消化管からの糖吸収に影響なくインスリン抵抗性改善作用を示す薬剤を提供する。



WO 2005/092349 A1

明 細 書

インスリン抵抗性改善剤

技術分野

- [0001] 本発明は、薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤に存する。

背景技術

- [0002] コレスチミド(商品名:コレバイン、三菱ウェルファーマ株式会社)に代表されるような、コレステロール低下剤として知られる陰イオン交換樹脂に関しては、これまで一定期間投与した後の血糖降下に関する報告(非特許文献1)や2型糖尿病を合併した高コレステロール血症患者における血糖日内変動に対する影響に関する報告(特許文献1)があった。しかし、その作用機序については明らかにされていない。例えば、コレスチラミンレジンにおいては、血糖降下を有することが報告(非特許文献2)されているが、そのメカニズムはインスリン抵抗性の改善ではなく、CCKを介した消化管運動の抑制とインスリン分泌の促進とされている。
- [0003] 血糖降下を示す薬剤でも、インスリン製剤、スルフォニル尿素剤、即効型インスリン分泌促進剤には、基本的にインスリン抵抗性改善作用はない。糖吸収遅延の α -グルコシダーゼ阻害薬も間接的にわずかのインスリン抵抗性改善作用をもつに過ぎないため、血糖降下作用を有する薬剤が、インスリン抵抗性改善作用を有するとは一概には言えない。これらの薬剤は、非吸収であるため、末梢の筋肉等の抵抗性改善あるいは肝臓での改善と結びつけて考えることはできなかったと思われる。
- [0004] 現在、インスリン抵抗性改善剤の代表的なものとしては、グリタゾン系統の抗糖尿病薬が知られているが、グリタゾン系統の薬剤はメカニズム的に脂肪細胞の分化誘導作用を有しており、この作用が脂肪細胞の糖取り込み能を改善するため血糖を低下させるが、副作用として脂肪組織が増加(肥満の増長)することが知られている。更に、体液の貯留(浮腫)が報告されており、糖尿病患者に多い心機能低下者では慎重投与となっている。また、肝毒性の懸念があるため肝機能検査を頻回に行う必要がある。

[0005] 従って、上記を改善した新しい薬剤、すなわち、体重(脂肪)増加を伴わずインスリン抵抗性を改善し、浮腫・肝毒性の懸念もなく使用できる、非吸収性の薬剤が望まれている。

[0006] また、薬学的に許容される陰イオン交換樹脂が、インスリン抵抗性改善作用を示すことに関しては、本願発明者の知る限りこれまで一切報告されていない。

特許文献1:WO03/011398号公報

非特許文献1:臨床医薬12巻8号1996年6月1641頁

非特許文献2:Ann Intern Med., 1994; 121:416-422

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 従って、本発明の目的は、薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記した課題を達成すべく鋭意研究した結果、コレステロール低下剤として知られているコレスチミドや塩酸コレセベラム、高リン血症治療剤と知られている塩酸セベラマーが、明確なインスリン抵抗性改善作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち本発明の要旨は以下のとおりである。

1. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤。
2. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する前記1記載のインスリン抵抗性改善剤。
3. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチポール、塩酸セベラマー及び塩酸コレセベラムから選ばれる前記1または2に記載のインスリン抵抗性改善剤。
4. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である前記1または2のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。

5. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステリドである前記1から4のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
6. 経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する前記1から5のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
7. 経口血糖降下剤が、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる前記6記載のインスリン抵抗性改善剤。
8. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性症候群の発症抑制及び／または治療薬。
9. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する前記8に記載の発症抑制及び／または治療薬。
10. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステリド、コレステラミンレジ、コレステポール、塩酸セベラマー及び塩酸コレセベラムから選ばれる前記8または9に記載の発症抑制及び／または治療薬。
11. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である前記8または9に記載の発症抑制及び／または治療薬。
12. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステリドである前記8から11のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。
13. 経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する前記8から12のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。
14. 経口血糖降下剤が、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる前記13記載の発症抑制及び／または治療薬。
15. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の予防、改善及び／または治療薬。

16. インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、動脈硬化症、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病、高尿酸血症、マルチプルリスクファクター症候群及び妊娠糖尿病から選ばれる前記15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
17. インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる前記15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
18. インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、腎機能障害、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる前記15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
19. 冠動脈疾患及び循環器疾患が、心筋梗塞、脳梗塞及び脳卒中である前記16または17に記載の予防、改善及び／または治療薬。
20. マルチプルリスクファクター症候群が、シンドロームX、内臓脂肪症候群及びメタボリックシンドロームである前記16に記載の予防、改善及び／または治療薬。
21. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する前記15から20のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
22. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチポール、塩酸セベラマー及び塩酸コレセベラムから選ばれる前記15から21のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
23. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である前記15から21のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
24. 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである前記15から23のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
25. 経口血糖低下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する前記15から24のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
26. 経口血糖低下剤が、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビッグアニド剤、インスリン感受

性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる前記25記載の予防、改善及び／または治療薬。

発明の効果

[0010] 本発明によると、食事量や消化管からの糖吸収に影響なくインスリン抵抗性改善作用を示す薬剤の提供が可能である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例1の体重変化を示す図である。

[図2]実施例1の摂餌量変化を示す図である。

[図3]実施例1の試験期間1-12週におけるコントロール群およびコレステミド予防群の平均摂餌量の比較(図3-1)と、試験期間12-20週におけるコントロール群、コレステミド予防群およびコレステミド治療群の平均摂餌量の比較(図3-2)を示す図である。

[図4]実施例1の血漿中の血糖値(グルコース値)変化を示す図である。

[図5]実施例1の血漿中のインスリン値変化を示す図である。

[図6]実施例1のインスリン感受性指標(インスリン抵抗性改善作用)を示す図である。

[図7]実施例1のインスリン抵抗性改善作用に伴う末梢組織への糖取込みを示す図である。

[図8]実施例2における、コントロール群と、コレステミド群の空腹時血糖値(図8-1)、コレステミド群の空腹時インスリン値(図8-2)、コレステミド群の血糖値AUC値(0-120min)(図8-3)を示す図である。

[図9]実施例3における、コントロール群と、塩酸コレセベラム群の空腹時血糖値(図9-1)、塩酸コレセベラム群の空腹時インスリン値(図9-2)、塩酸コレセベラム群の血糖値AUC値(0-120min)(図9-3)を示す図である。

[図10]実施例4における、コントロール群と、塩酸セベラマー群の空腹時血糖値(図10-1)、塩酸セベラマー群の空腹時インスリン値(図10-2)、塩酸セベラマー群の血糖値AUC値(0-120min)(図10-3)を示す図である。

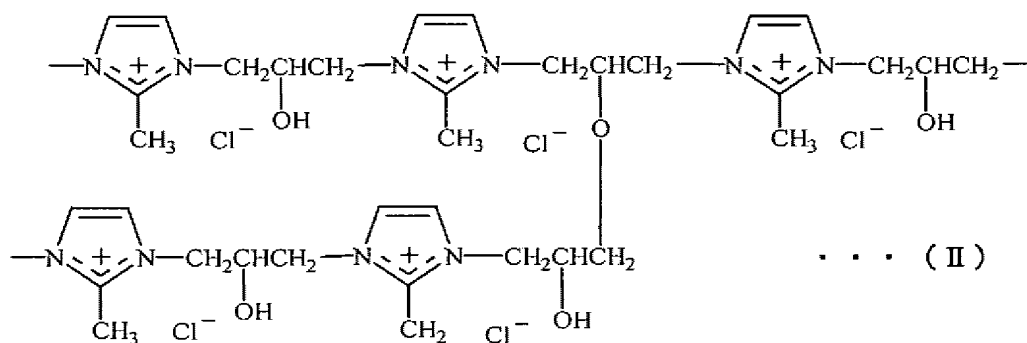
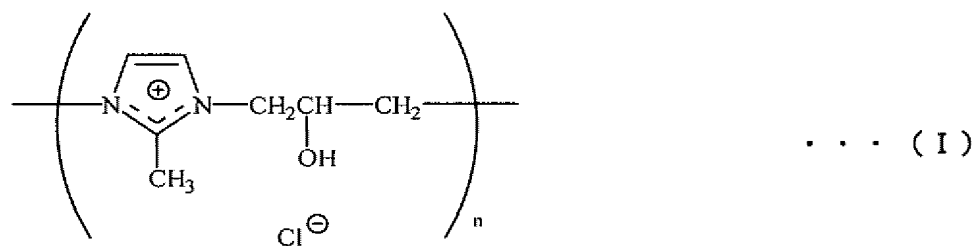
発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下、本発明を更に詳細に説明する。

[0013] 本発明において、薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂とは、医薬品として投与可能な陰イオン交換樹脂であり、好ましくは胆汁酸吸着能を有する陰イオン交換樹脂が挙げられる。なお、以下の実施例に示すような高脂血症の病態モデルに対し当該陰イオン交換樹脂を投与した場合に、インスリン抵抗性改善作用を示すものであれば特に限定はされない。

[0014] その一例としては、コレスチミド(2-メチルイミダゾール-エピクロロヒドリン共重合体)が最も好ましいものとして挙げられる。コレスチミドは、不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、下記式(I)の基本構造で示され、また、その構造は部分的には下記式(II)で示され、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応、すなわち、特開昭60-209523号公報に記載の製造方法によって得られる。

[0015] [化1]

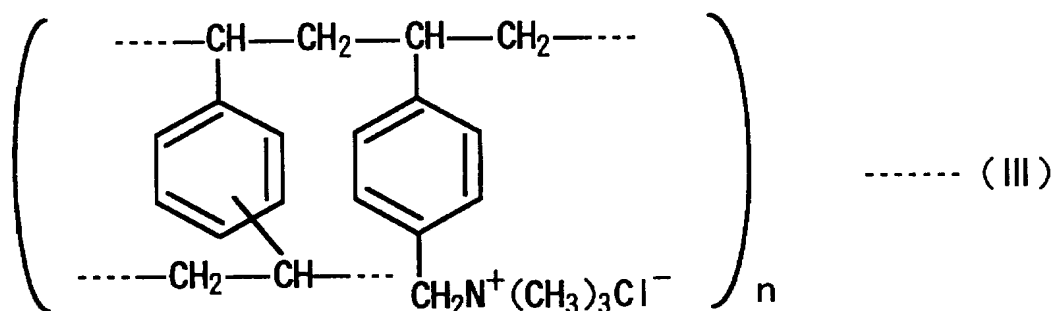


[0016] なお、コレスチミドは、JANでは一般名colestimide(化学名:

2-methylimidazole-epichlorohydrin copolymer)として登録されているが、INNでは一般名 colestilan (化学名: 2-methylimidazole polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane)として登録されている。

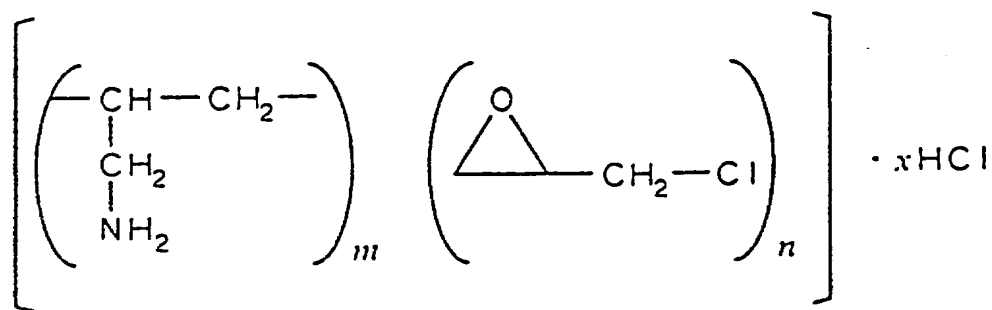
[0017] その他の好ましい陰イオン交換樹脂としては、前述のコレスチラミンレジンやコレスチポール((クロロメチル)オキシランを付加したN-(2-アミノエチル)-N'-[2-[(2-アミノエチル)アミノ]エチル]-1, 2-エタンジアミン重合体)等が挙げられ、これらはシグマ社から市販されている。なお、コレスチラミンレジンは4級アンモニウム基を付加したスチレン-ジビニルベンゼン共重合体を含む強塩基性陰イオン交換樹脂で、その基本構造は下記式(III)で表される。

[0018] [化2]



[0019] また、塩酸セベラマーの基本構造は下記式で表され、米国特許第5496545号公報に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造することができる。

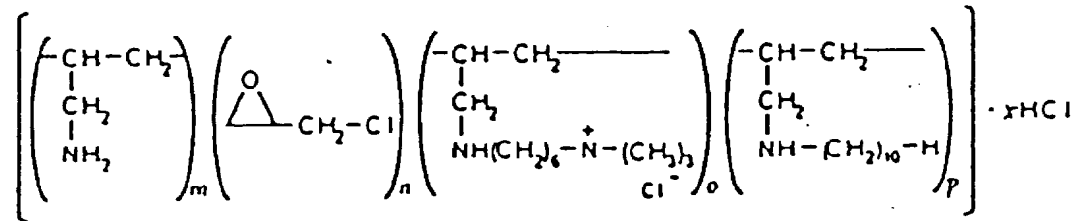
[0020] [化3]



[0021] 塩酸コレセベラムの基本構造は下記式で表され、米国特許第5607669号公報に

記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造することができる。

[0022] [化4]



[0023] なお、その他、特表平9-504782号、9-500368号、10-501264号、10-501842号、11-507093号、11-512074号及び5-512332号、並びに、特開平8-208750号、9-202732号、10-114661号及び11-228449号各号公報等に記載の陰イオン交換樹脂も、本発明の要旨を超えない限り、本発明において使用することができる。

[0024] 本発明のインスリン抵抗性改善剤は、有効成分である上記化合物それ自体を用いてもよいが、汎用の製剤用添加物を用いて上記有効成分を含む医薬組成物を製造して用いることが好ましい。

[0025] このような医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、細粒剤、丸剤、トローチ剤、液剤等を挙げることができ、これらは経口的（舌下投与を含む）に投与される。

[0026] 経口用の医薬組成物は、混合、充填または打錠等の従来汎用の方法により製造することができる。また反復配合操作を用いて、多量の充填剤を使用した医薬組成物中に有効成分を分布させてもよい。例えば、経口投与に用いられる錠剤またはカプセル剤は単位投与物として提供されることが好ましく、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤および湿潤剤等の通常使用される製剤用担体含有していてもよい。錠剤は、当業界において周知の方法に従って、例えばコーティング剤を用いてコーティング錠としてもよい。

[0027] 好ましい充填剤としては、セルロース、マンニトール、ラクトース等を挙げることができ、崩壊剤であるでん粉、ポリビニルピロリドン、ナトリウムでん粉グリコラート等のでん粉誘導体等や、滑沢剤であるラウリル硫酸ナトリウム等を製剤用添加物として用いることができる。経口用の液剤形態の医薬組成物は、例えば、水性または油性懸濁液

、溶液、エマルジョン、シロップ剤もしくはエリキシル剤等の医薬組成物、あるいは使用前に水または適当な媒体により再溶解され得る乾燥医薬組成物として提供される。

- [0028] このような液剤には、通常の添加剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂肪のような沈殿防止剤；レシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴムのような乳化剤；アーモンド油、精留ココナッツ油、グリセリンエステル等の油状エステル；プロピレングリコール、エチルアルコールのような（食用油も包含し得る）非水性媒体；p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステル、エチルエステル若しくはプロピルエステル、またはソルビン酸のような保存剤、および必要に応じて通常の香味剤または着色剤などを配合することができる。
- [0029] 上記経口用の医薬組成物、例えば錠剤、カプセル剤、細粒剤等の場合は、通常5～95%重量、好ましくは25～90%重量の有効成分を含有する。
- [0030] なお、コレスチミドは三菱ウェルファーマ（株）より商品名コレバインとして市販されており、本発明においてはコレバインをそのまま使用しても良い。また、塩酸セベラマーは中外製薬（株）およびジェンザイム社より商品名レナジェルとして、および麒麟麦酒（株）より商品名フォスブロックとして市販されており、本発明においてはレナジェルをそのまま使用しても良い。更に、塩酸コレセベラムは三共ファルマインクにより商品名ウェルコールとして市販されており、本発明においてはウェルコールをそのまま使用しても良い。
- [0031] 本発明のインスリン抵抗性改善剤の投与量は、使用する有効成分、患者の年齢、健康状態、体重、疾患の重篤度、同時に行う治療・処置の種類や頻度、所望の効果の性質等により適宜決定すればよい。一般的には、コレスチミドを例にすると、成人1日あたりの投与量を、有効成分量として1～60gとして、1日あたり1回ないしは数回投与すればよい。
- [0032] 本発明においては、上記で挙げた薬学的に許容される陰イオン交換樹脂と、その他の経口血糖降下薬とを、同時に、別々に、または、経時的に使用することが可能である。すなわち、上記で挙げた薬学的に許容される陰イオン交換樹脂を有効成分と

する医薬と、経口血糖降下薬とを、それぞれ患者の年齢、病態、性別、症状等により適宜増減して決定した投与量に基づいて、一つの医薬組成物として投与することも可能であるし、それぞれ別々の医薬組成物として投与することも可能である。別々の医薬組成物として投与する場合には、それぞれ同じか、または、異なる投与形態で、同時に投与することも可能であるし、それぞれ同じか、または異なる投与形態で、同じ日に時間をずらして、あるいは、患者の年齢、病態、性別、症状等に併せて数日間、数週間または数ヶ月にわたり所定間隔で投与することも可能である。

[0033] 本発明において使用される経口血糖降下薬としては、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビッグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬及び速攻型インスリン分泌促進剤等が挙げられるが、これらに限定されない。 α グルコシダーゼ阻害剤としては、特に限定はされないが、例えば、アカルボースやボグリボース等が挙げられる。ビッグアナイド剤としては、特に限定はされないが、例えば、メトホルミン等が挙げられる。インスリン感受性改善剤としては、特に限定はされないが、例えば、ピオグリタゾン等が挙げられる。スルフォニル尿素薬としては、特に限定はされないが、例えば、グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピド等が挙げられる。インスリン分泌促進剤としては、特に限定はされないが、例えば、ナテグリニド等が挙げられる。これらの経口血糖降下薬としては、試薬として市販されているものを使用してもよいし、すでに医薬品として上市されている場合には、それを用いてもよい。

[0034] 上記においては、インスリン抵抗性改善剤としての態様を中心に記述したが、インスリン抵抗性症候群の発症抑制及び／または治療薬としての態様の場合や、インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の予防、改善及び／または治療薬としての態様の場合にも、同様にして用いることが可能である。

[0035] インスリン抵抗性症候群は、1991年にDeFrozoが提唱したものであり、糖尿病の発祥機序のひとつと考えられている。抵抗性は糖尿病だけでなく、高脂血症、高血圧のリスクであり、肥満は抵抗性の原因といわれている。また、動脈硬化の直接的原因とも言われている。

[0036] なお、インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の具体例としては、高インスリン血症、脂質代謝異常、動脈硬化症、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、

腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病、高尿酸血症、マルチプルリスクファクター症候群及び妊娠糖尿病などが挙げられる。ここで、冠動脈疾患及び循環器疾患としては、心筋梗塞、脳梗塞、脳卒中などが挙げられる。また、マルチプルリスクファクター症候群としては、1988年にReavenが提唱したシンドロームX、1987年に松沢らが提唱した内臓脂肪症候群、1989年にKaplanが提唱した死の四重奏、2001年米国コレステロール教育プログラム(NCEP: National Cholesterol Education Program)ATP-III (Adult Treatment Panel III)で提唱されたメタボリックシンドロームなどが挙げられる。

実施例

- [0037] 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、以下で使用したコレスチミドは、特開昭60-209523号公報に記載の方法に準じて製造したものを使用した。また、塩酸セベラマーおよび塩酸コレセベラムは市販の製品を適宜調製したものをを使用した。

実施例1

1. 試験方法

ApoE3 Leidenマウス(雄性、TNO Pharma, ライデン、オランダ)(n=45)に高脂肪食(45.4% fat)を3週間負荷し、体重及び血清のパラメーター(総コレステロール値(TC)、トリグリセリド値(TG)、血糖値(Glc))にて2群に分ける。1群(n=30)はそのまま高脂肪食を継続(高脂肪食群)、もう1群(n=15)は高脂肪食に1.5(w/w)%のコレスチミドを含有させたものを与える(コレスチミド予防群)。

- [0038] 12週間後、高脂肪食群は前述の体重及び血清のパラメーター(TC, TG, Glc)にて更に2群に分け、一方は高脂肪食群(コントロール群、n=15)、他方は高脂肪食群に1.5(w/w)%のコレスチミドを含有したものを与える(コレスチミド治療群、n=15)。

- [0039] その8週間後、インスリン抵抗性をhyperinsulinemic clamp法にて測定した。動物を麻酔(0.5 ml/kg Hypnorm and 12.5 mg/g midazolam)下、尾静脈に留置針を入れインスリンをインフュージョンし高インスリン状態とした(hyperinsulinemic state)。インスリンインフュージョンによって低下した血糖値を7.0 mMに保つために12.5% D-glucose 溶液を速度を調整しながら持続注入した。

インスリン感受性指標 (insulin sensitivity index) は血糖値を7.0 mMに保つために必要な12.5% D-glucoseの注入量(グルコースインフュージョン速度: glucose infusion rate)として表した。即ちインスリン感受性が良ければ、D-glucose の注入量が増えることになる。

insulin sensitivity index = glucose infusion rate (mmol glucose/min/kg)

2. 結果

(1). 体重

図1に、コントロール群(+)、コレスチミド予防群(○)、コレスチミド治療群(▲)の体重変化を示す。コレスチミド予防群(20週間投与)の体重はコントロール群の体重よりも有意に低値であった($p < 0.05$)。またコレスチミド治療群(12週目より8週間投与)の体重はコントロール群の体重と比較して有意差はないまでも、コントロール群よりも常に低値を示した。

(2). 摂餌量

図2に、コントロール群(+)、コレスチミド予防群(○)、コレスチミド治療群(▲)の摂餌量変化を示す。コレスチミド予防群の摂餌量はコントロール群に比し投与1週目より常に高値で推移した($p < 0.05$)。コレスチミド治療群の摂餌量はコントロール群の摂餌量と比較して有意差はないまでも、コレスチミド投与後短期間でコントロール群よりも増加していることがわかる。

[0040] 図3-1に試験期間1-12週における平均摂餌量の比較を、また図3-2に試験期間12-20週における平均摂餌量の比較を示す。ここで、図3-1の棒グラフ中、左側はコントロール群を、右側はコレスチミド予防群を示し、図3-2の棒グラフ中、左端はコントロール群を、中央はコレスチミド予防群を、右端はコレスチミド治療群を示す。コレスチミド予防群及びコレスチミド治療群の平均摂餌量は、コントロール群に比し有意に増加した($p < 0.05$)。

[0041] また、図3-1、図3-2及び図1の結果より、コレスチミド予防群はコントロール群よりも摂餌量が増加するにも拘らず体重は低値を示すことが明らかとなった。

(3). 血漿中の血糖値(グルコース値)

図4に、コントロール群(+)、コレスチミド予防群(○)、コレスチミド治療群(▲)の血

漿中の血糖値(グルコース値)変化を示す。2週から12週におけるコレステミド予防群において、また、16週においてはコレステミド予防群及びコレステミド治療群ともに、コントロール群の血糖値(グルコース値)よりも有意に低下した($p<0.05$)。

(4). 血漿中のインスリン値

図5に、コントロール群(+)、コレステミド予防群(○)、コレステミド治療群(▲)の血漿中のインスリン値変化を示す。図5の棒グラフ中、左端はコントロール群を、中央はコレステミド予防群を、右端はコレステミド治療群を示す。コントロール群のインスリン値は、高脂肪食負荷16週後著しく増加した。これは、マウスがその時点においてインスリン抵抗性であることを示す。コレステミド予防群及びコレステミド治療群においては、いずれもインスリン値は有意に低下した($p<0.05$)。

(5). インスリン感受性指標(インスリン抵抗性改善作用)

図6に結果を示す。図6の棒グラフ中、左端はコントロール群を、中央はコレステミド予防群を、右端はコレステミド治療群を示す。インスリン感受性指標は、コレステミド予防群及びコレステミド治療群ともに、コントロール群よりも有意に増加しインスリン感受性の改善が認められた($p<0.05$)。

(6). インスリン抵抗性改善に伴う組織への糖取込み

図7に結果を示す。図7の棒グラフ中、左端はコントロール群を、中央はコレステミド予防群を、右端はコレステミド治療群を示す。インスリン注入前の状態(basal)における組織への糖取り込みはいずれの群においても有意な差は見られなかった。一方、高インスリン状態では末梢組織(骨格筋)への糖取込みは、コントロール群に比し、コレステミド予防群及びコレステミド治療群で有意に上昇していた($p<0.05$)。これはインスリン存在時のみ末梢組織への糖取り込みが上昇することを示しており、末梢組織でのインスリン感受性改善が認められたことを示している。

以上の結果から、コレステミドはインスリン抵抗性の改善作用を示し、またその作用は摂餌量や消化管からの糖吸収を抑制するためではないことが明らかである。

実施例2

1. 試験方法

KKAyマウス(雄性、日本クレア、N=8)を使用した。コントロール群には高脂肪食(

23.6% fat)、コレスチミド群にはコレスチミドを2%含有した高脂肪食を与えた。投与2週目に、糖負荷試験を通常の方法に従って実施した。マウスを一晩絶食させ、グルコース負荷前の採血を実施した後、グルコース溶液を経口投与し、30、60、90、120分後の血糖値を測定した。得られた血糖値を用いて血糖値AUC(0-120min)を算出した。空腹時血糖、空腹時インスリンについては、グルコース負荷前の採血サンプルを用いて測定した。

[0042]

2. 結果

(1). 空腹時血糖値

図8-1に、コントロール群、コレスチミド群の空腹時血糖値を示す。コレスチミド群の空腹時血糖値はコントロール群よりも有意に低下した($p<0.01$)。

(2). 空腹時インスリン値

図8-2に、コントロール群、コレスチミド群の空腹時インスリン値を示す。コレスチミド群の空腹時インスリン値はコントロール群よりも有意に低下した($p<0.01$)。

(3). 血糖値AUC(0-120min)

図8-3に、コントロール群、コレスチミド群の血糖値AUC(0-120min)を示す。コレスチミド群の血糖値AUC(0-120min)はコントロール群よりも有意に低下した($p<0.01$)。

以上の結果より、コレスチミドはインスリン抵抗性改善作用を持つことが示唆された。

実施例3

1. 試験方法

KKAyマウス(雄性、日本クレア、N=8)を使用した。コントロール群には高脂肪食(23.6% fat)、塩酸コレセベラム群には塩酸コレセベラムを2%含有した高脂肪食を与えた。投与2週目に、糖負荷試験を通常の方法に従って実施した。マウスを一晩絶食させ、グルコース負荷前の採血を実施した後、グルコース溶液を経口投与し、30、60、90、120分後の血糖値を測定した。得られた血糖値を用いて血糖値AUC(0-120min)を算出した。空腹時血糖、空腹時インスリンについては、グルコース負荷前の採血サンプルを用いて測定した。

[0043]

2. 結果

(1). 空腹時血糖値

図9-1に、コントロール群、塩酸コレセベラム群の空腹時血糖値を示す。塩酸コレセベラム群の空腹時血糖値はコントロール群よりも有意に低下した($p < 0.01$)。

(2). 空腹時インスリン値

図9-2に、コントロール群、塩酸コレセベラム群の空腹時インスリン値を示す。塩酸コレセベラム群の空腹時インスリン値はコントロール群よりも有意に低下した($p < 0.01$)。

[0044]

(3). 血糖値AUC(0-120min)

図9-3に、コントロール群、塩酸コレセベラム群の血糖値AUC(0-120min)を示す。塩酸コレセベラム群の血糖値AUC(0-120min)はコントロール群よりも有意に低下した($p < 0.01$)。

以上の結果より、塩酸コレセベラムはインスリン抵抗性改善作用を持つことが示唆された。

実施例4

1. 試験方法

KKAyマウス(雄性、日本クレア、N=8)を使用した。コントロール群には高脂肪食(23.6% fat)、塩酸セベラマー群には塩酸セベラマーを2%含有した高脂肪食を与えた。投与2週目に、糖負荷試験を通常の方法に従って実施した。マウスを一晩絶食させ、グルコース負荷前の採血を実施した後、グルコース溶液を経口投与し、30、60、90、120分後の血糖値を測定した。得られた血糖値を用いて血糖値AUC(0-120min)を算出した。空腹時血糖、空腹時インスリンについては、グルコース負荷前の採血サンプルを用いて測定した。

[0045]

2. 結果

(1). 空腹時血糖値

図10-1に、コントロール群、塩酸セベラマー群の空腹時血糖値を示す。塩酸コレセ

ベラム群の空腹時血糖値はコントロール群よりも有意に低下した($p < 0.05$)。

(2)．空腹時インスリン値

図10-2に、コントロール群、塩酸セベラマー群の空腹時インスリン値を示す。塩酸セベラマー群の空腹時インスリン値はコントロール群よりも有意に低下した($p < 0.01$)。

(3)．血糖値AUC(0-120min)

図10-3に、コントロール群、塩酸セベラマー群の血糖値AUC(0-120min)を示す。塩酸セベラマー群の血糖値AUC(0-120min)はコントロール群よりも有意に低下した($p < 0.01$)。

以上の結果より、塩酸セベラマーはインスリン抵抗性改善作用を持つことが示唆された。

産業上の利用可能性

[0046] 本発明によると、食事量や消化管からの糖吸収に影響なくインスリン抵抗性改善作用を示す薬剤の提供が可能である。

なお、本出願は、2004年3月26日付で出願された日本特許出願(特願2004-091508号)に基づいており、その全体が引用により援用される。

請求の範囲

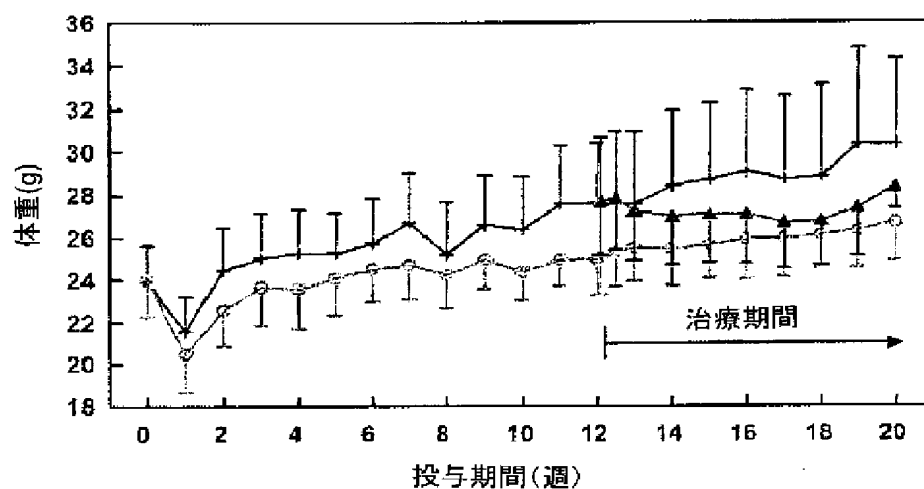
- [1] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性改善剤。
- [2] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する請求項1記載のインスリン抵抗性改善剤。
- [3] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチポール、塩酸セベラマー及び塩酸コレセベラムから選ばれる請求項1または2に記載のインスリン抵抗性改善剤。
- [4] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である請求項1または2のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
- [5] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである請求項1から4のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
- [6] 経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する請求項1から5のいずれかに記載のインスリン抵抗性改善剤。
- [7] 経口血糖降下剤が、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビッグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる請求項6記載のインスリン抵抗性改善剤。
- [8] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性症候群の発症抑制及び／または治療薬。
- [9] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する請求項8に記載の発症抑制及び／または治療薬。
- [10] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミド、コレスチラミンレジン、コレスチポール、塩酸セベラマー及び塩酸コレセベラムから選ばれる請求項8または9に記載の発症抑制及び／または治療薬。
- [11] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である請求項8または9に記載の発症抑制及び／または治療薬。

- [12] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステリドである請求項8から11のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。
- [13] 経口血糖降下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する請求項8から12のいずれかに記載の発症抑制及び／または治療薬。
- [14] 経口血糖降下剤が、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビッグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる請求項13記載の発症抑制及び／または治療薬。
- [15] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂を有効成分とするインスリン抵抗性に起因する疾患及び症状の予防、改善及び／または治療薬。
- [16] インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、動脈硬化症、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病、高尿酸血症、マルチプルリスクファクター症候群及び妊娠糖尿病から選ばれる請求項15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [17] インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、血管内皮機能異常、冠動脈疾患、循環器疾患、腎機能障害、高血圧、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる請求項15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [18] インスリン抵抗性に起因する疾患及び症状が、高インスリン血症、脂質代謝異常、腎機能障害、脂肪肝、2型糖尿病及び高尿酸血症から選ばれる請求項15に記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [19] 冠動脈疾患及び循環器疾患が、心筋梗塞、脳梗塞及び脳卒中である請求項16または17に記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [20] マルチプルリスクファクター症候群が、シンドロームX、内臓脂肪症候群及びメタボリックシンドロームである請求項16に記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [21] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、胆汁酸吸着能を有する請求項15から20のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [22] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレステリド、コレステラミンレジン、コレス

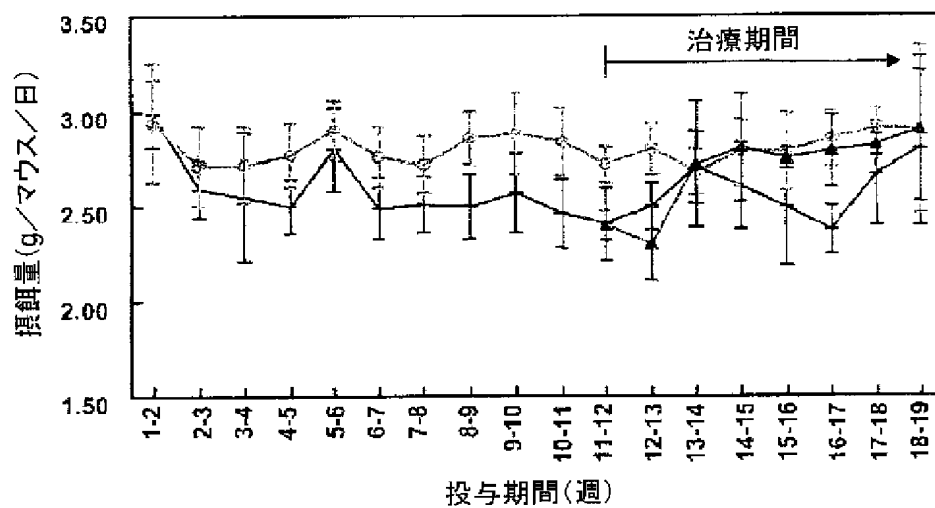
チポール、塩酸セベラマー及び塩酸コレセベラムから選ばれる請求項15から21のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。

- [23] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、エピクロロヒドリン誘導体とイミダゾール誘導体に代表されるアミン類の重合反応にて合成される陰イオン交換樹脂である請求項15から21のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [24] 薬学的に許容し得る陰イオン交換樹脂が、コレスチミドである請求項15から23のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [25] 経口血糖低下剤を、同時に、別々に、または、経時的に使用する請求項15から24のいずれかに記載の予防、改善及び／または治療薬。
- [26] 経口血糖低下剤が、 α グルコシダーゼ阻害剤、ビッグアナイド剤、インスリン感受性改善剤、スルフォニル尿素薬、速攻型インスリン分泌促進剤、GLP-1及びその誘導体からなる医薬製剤並びにDPP-IV阻害剤から選ばれる請求項25記載の予防、改善及び／または治療薬。

[図1]



[図2]



[図3]

図3-1

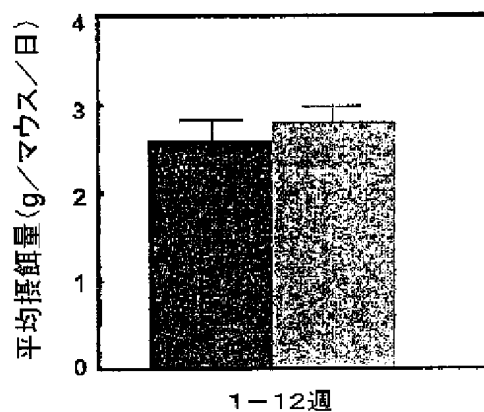
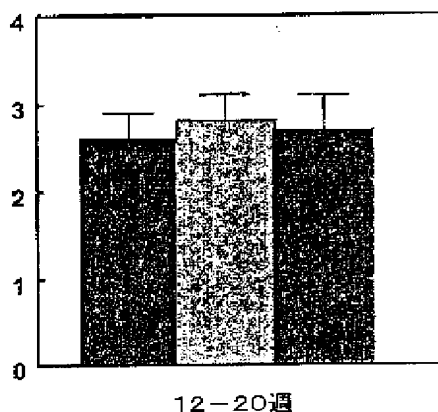
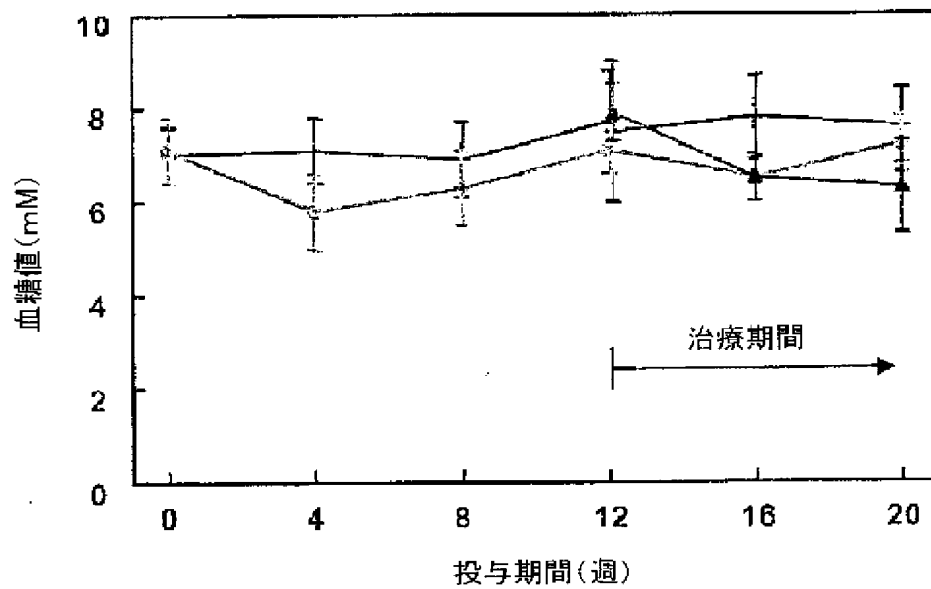


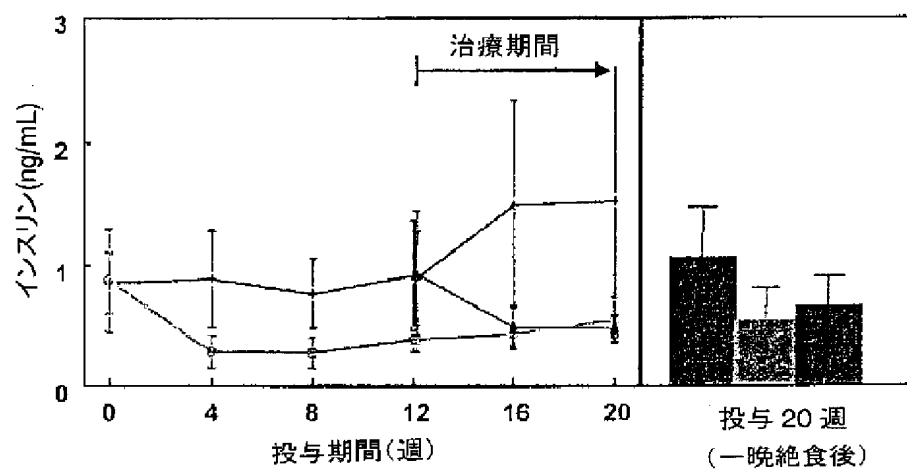
図3-2



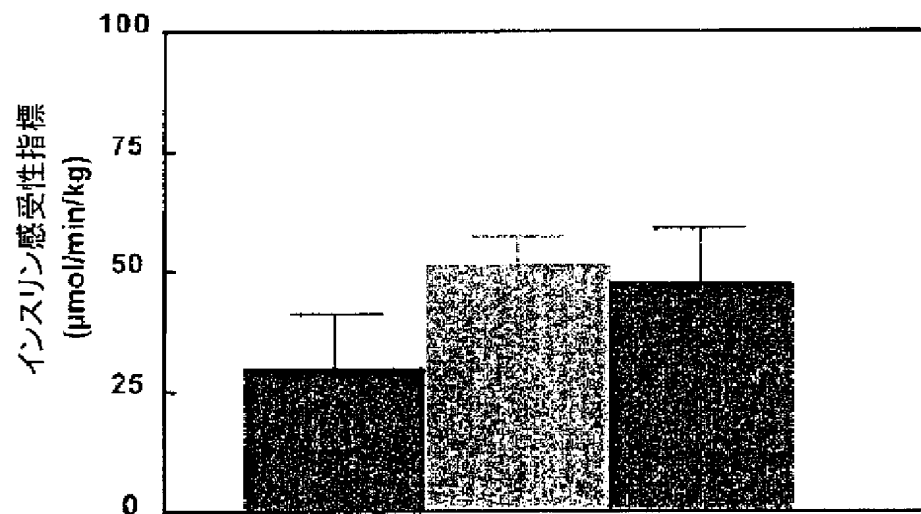
[図4]



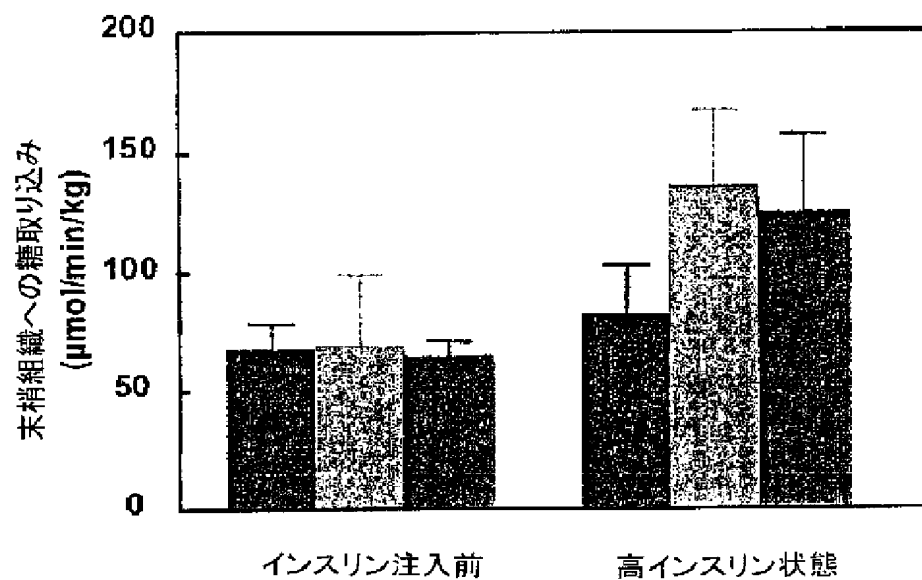
[図5]



[図6]



[図7]



[図8]

図8-1

空腹時血糖値

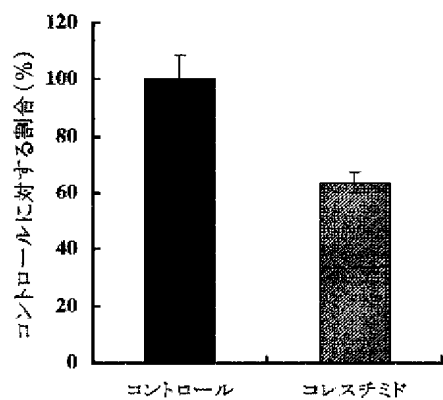


図8-2

空腹時インスリン値

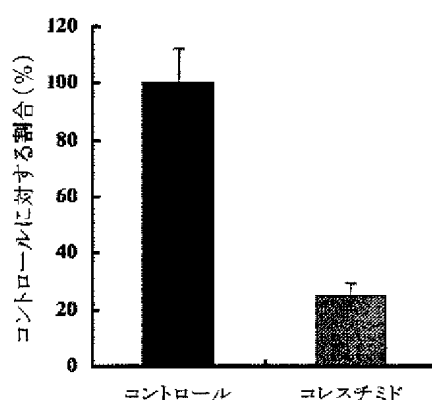
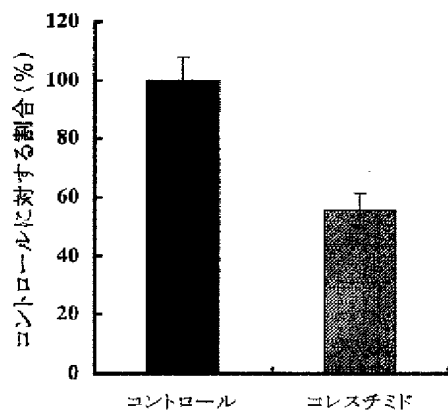


図8-3

血糖値AUC (0-120min)



[[図9]

図9-1

空腹時血糖値

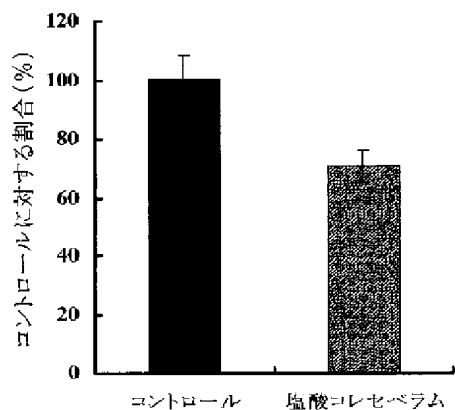


図9-2

空腹時インスリン値

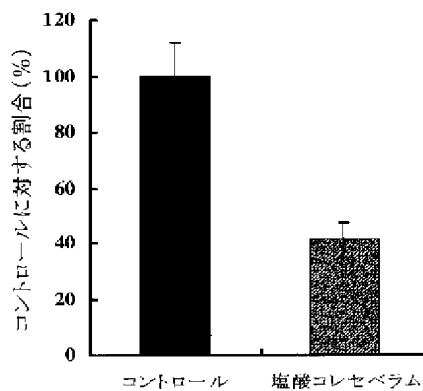
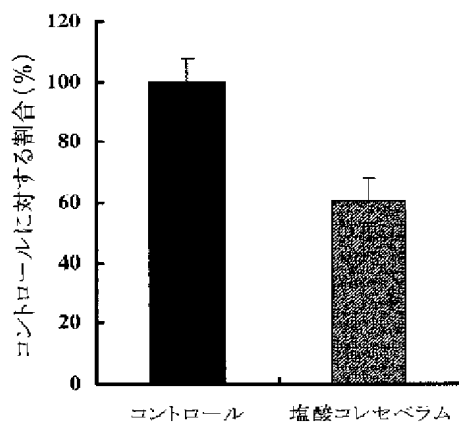


図9-3

血糖値AUC (0-120min)



[図10]

図10-1

空腹時血糖値

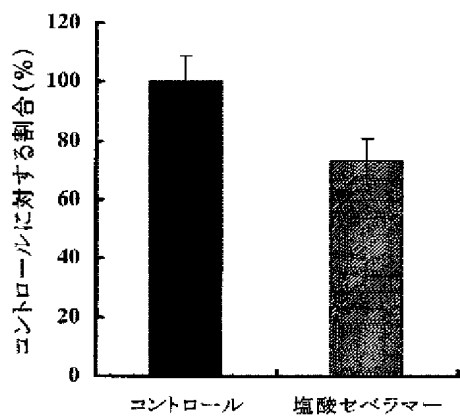


図10-2

空腹時インスリン値

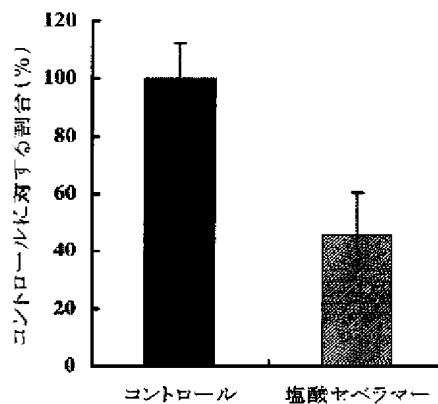
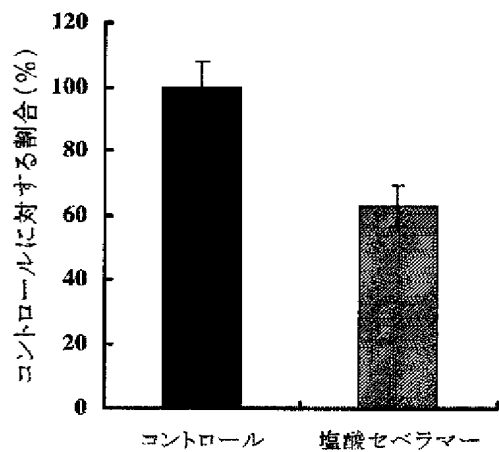


図10-3

血糖値AUC (0-120min)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/785, 31/74, 31/787, 45/00, A61P3/06, 3/10, 5/50,
9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/785, 31/74, 31/787, 45/00, A61P3/06, 3/10, 5/50,
9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CApplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2003/011308 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 13 February, 2003 (13.02.03), Full text & EP 1413309 A1 & US 2004/0191209 A1	1-26 15-26
X Y	Abhimanyu GARG et al., "Cholestyramine Therapy for Dyslipidemia in Non-Insulin- dependent Diabetes Mellitus", Ann Intern Med., 1994, 121, pages 416 to 422	1-26 15-26
X Y	US 5298497 A (Werner TSCHOLLAR et al.), 29 March, 1994 (29.03.94), Full text; particularly, examples 15, 16 (Family: none)	1-26 15-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 June, 2005 (09.06.05)

Date of mailing of the international search report
28 June, 2005 (28.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005472

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-537390 A (Dr. Reddy's Research Foundation), 05 November, 2002 (05.11.02), Claims; Par. Nos. [0005], [0094], [0095] & WO 2000/050414 A1 & EP 1155006 A1	1-26 15-26
Y A	JP 2003-55235 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 26 February, 2003 (26.02.03), Par. No. [0002] (Family: none)	15-26 1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K31/785, 31/74, 31/787, 45/00, A61P3/06, 3/10, 5/50, 9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K31/785, 31/74, 31/787, 45/00, A61P3/06, 3/10, 5/50, 9/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2005年									
日本国実用新案登録公報	1996-2005年									
日本国登録実用新案公報	1994-2005年									
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS(STN), Cplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号								
X Y	WO 2003/011308 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003.02.13, 文献全体 & EP 1413309 A1 & US 2004/0191209 A1	1-26 15-26								
X Y	Abhimanyu GARG et al, "Cholestyramine Therapy for Dyslipidemia in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus", Ann Intern Med., 1994, 121, p.416-422	1-26 15-26								
X Y	US 5298497 A (Werner TSCHOLLAR et al) 1994.03.29, 文献全体、特に EXAMPLE 15, 16 (ファミリーなし)	1-26 15-26								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 09.06.2005		国際調査報告の発送日 28.6.2005								
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;"> 特許庁審査官 (権限のある職員) 淵野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 </td> <td style="width: 40%; border: 1px solid black; text-align: center;"> 4C 3336 </td> </tr> </table>	特許庁審査官 (権限のある職員) 淵野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3336						
特許庁審査官 (権限のある職員) 淵野 留香 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3336									

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2002-537390 A (ドクター・レディーズ・リサーチ・ファウンデーション) 2002.11.05, 請求項、段落【0005】、【0094】、【0095】 & WO 2000/050414 A1 & EP 1155006 A1	1-26 15-26
Y A	JP 2003-55235 A (積水化学工業株式会社) 2003.02.26, 段落【0002】 (ファミリーなし)	15-26 1-14